

Controle van orale antistollingstherapie met behulp van chromogene bepalingen voor de factoren II, VII, IX en X

Citation for published version (APA):

van Dieijen-Visser, M. P., van Wersch, J., Brombacher, P. J., Rosing, J., Hemker, H. C., & van Dieijen, G. (1983). Controle van orale antistollingstherapie met behulp van chromogene bepalingen voor de factoren II, VII, IX en X. In Y. W. ten Cate (Ed.), *Thrombose, Diagnostiek, Preventie en Behandeling* (pp. 228-231). Amstol Symposium.

Document status and date:

Published: 01/01/1983

Document Version:

Accepted author manuscript (Peer reviewed / editorial board version)

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CONTROLE VAN ORALE ANTISTOLLINGSTHERAPIE MET BEHULP VAN CHROMOGENE BEPALINGEN VOOR DE FACTOREN II, VII, IX EN X.

M.P. van Dieijen-Visser¹, J. van Wersch¹, P.J. Brombacher¹, J. Roeting², H.C. Hemker², en G. van Dieijen².

¹De Wever-Ziekenhuis, Heerlen

²Rijkuniversiteit Limburg, Maastricht

Inleiding

Carboxylering van de des- γ -carboxyfactoren II, VII, IX en X tot hun biologisch actieve zymogenen is vitamine K afhankelijk. Door patiënten met vitamine K antagonisten (orale anticoagulantia) te behandelen, dalen de plasmaniveaus van de gecarboxyleerde, biologisch actieve stoffactoren.

In de praktijk worden grote individuele verschillen in gevoeligheid voor orale anti-coagulantia waargenomen. De mate van antistolling dient daarom regelmatig te worden gecontroleerd en dit gebeurt op basis van de thromboplastinetijd, gemeten met de Thrombotest (TT). Aan deze in principe eenvoudig uitvoerbare test zijn een aantal nadelen verbonden. Met verschillende thromboplastines gemeten waarden zijn onderling moeilijk vergelijkbaar, waardoor standaardisatie bemoeilijkt wordt. Bovendien kunnen stoltests niet volautomatisch worden uitgevoerd.

Sinds de introductie van chromogene substraten voor de spectrofotometrische bepaling van stollingsfactoren is het mogelijk geworden de activiteit van elk van de vitamine K afhankelijke stoffactoren afzonderlijk te bepalen. Spectrofotometrische methoden zijn in tegenstelling tot stollingsmethoden goed standaardiseerbaar en automatiseerbaar. Voordat echter sprake kan zijn van een eventuele vervanging van de conventionele Thrombotest door een spectrofotometrische test, dient de vraag te worden beantwoord welke test het meest geschikt is om de mate van antistolling te beoordelen. Er zijn een aantal criteria aan te geven waaraan de "ideale" test zou moeten voldoen:

1. De test moet nauwkeurig en bovendien eenvoudig uitvoerbaar zijn.
2. De biologische variatie in de normale plasma activiteit moet klein zijn.
3. De halfwaardetijd van de factoren in het plasma moet kort zijn en van de grootteorde van de controle-frequentie.

Methodiek

In het door ons uitgevoerde onderzoek werd de activiteit van alle vier de vitamine K afhankelijke factoren spectrofotometrisch bepaald in plasma van donoren (n=33) en van een groep patiënten, die reeds langdurig op antistolling stonden (n=98). Voor de factor II en factor X bepalingen is gebruik gemaakt van bestaande testkits van respectievelijk Boehringer en Kabi. De bepalingen van factor IX en factor VII zijn uitvoerig beschreven in eerdere publicaties (Pauw et al., 1982 en Van Dieijen-Visser et al., 1982).

De concentraties van de vier factoren werden aan elkaar en aan de reciproke Thrombotest-waarden gecorreleerd. Op basis van de verkregen resultaten hebben wij geanaly-

seerd welke bepaling het meest geschikt is om de mate van antistolling, na het toedienen van orale anticoagulantia, te beoordelen.

Resultaten

Nauwkeurigheid van de bepalingen.

In tabel 1 is de nauwkeurigheid (V.C.) van de bepalingen gegeven.

tabel 1 Nauwkeurigheid van de spectrofotometrische factor bepaling.

	V.C.-assay		dag tot dag variatie (%)	eenvoud v.d. bepaling ¹
	(RP 100%)	(RP 25%)		
factor II	3,6	5,4	6,0	2
factor VII	3,5	5,6	5,8	4
factor IX	5,1	6,7	8,8	5
factor X	3,0	4,3	5,0	3
ter vergelijking: Thrombotest	7,4 (RP 40%)	3,8	5,1	1

RP = referentieplasma (pool van 40 donoren, 20 mannen en 20 vrouwen)

¹ = De eenvoud van de verschillende bepalingen is weergegeven op een schaal van 1 tot 5; 1 is een vrij eenvoudig uit te voeren bepaling, terwijl 5 een duidelijk arbeids-intensievere bepaling is.

Biologische variaties en halfwaardetijd in het plasma.

De biologische variaties in de normale plasma activiteit van de factoren II, VII, IX en X zijn bepaald aan de hand van de plasmaniveaus van 33 donoren. De kleinste biologische variatie werd gevonden voor factor IX activiteit in plasma, de grootste voor factor VII (tabel 2).

Door de korte halfwaardetijd van factor VII in het plasma geven veranderingen in de plasma activiteit van deze factor (zeer) snel informatie over de mate van antistolling die op dat moment aanwezig is. De biologische variatie in de factor VII normaalwaarde, maakt dit enzym echter beduidend minder geschikt voor het controleren van orale antistollingstherapie. Derhalve is factor IX, met een halfwaardetijd in het plasma ongeveer drie keer groter dan die van factor VII, maar met een biologische variatie kleiner dan 10%, te prefereren.

tabel 2 Variaties in de referentiewaarden (normaalwaarden).

	gemiddeld % RP (n = 33)	gemiddeld $\Delta E_{405}/\text{min}$	V.C. tot (%)	V.C. biol. (%)	$T_{1/2}$ (uren)
factor II	101,4	0,247	12,2	11,7	48 - 96
factor VII	99,3	0,065	21,4	21,2	4 - 6
factor IX	98,2	0,028	11,0	9,7	18 - 30
factor X	106,9	0,162	15,0	14,8	40 - 60

$$V.C._{\text{tot}}^2 = V.C._{\text{assay}}^2 = V.C._{\text{biol.}}^2$$

Correlatie tussen de verschillende spectrofotometrische bepalingen en Thrombotest. Tenslotte hebben wij in het plasma van 98 patiënten, die langdurig op antistolling stonden, de activiteit van de vier vitamine K afhankelijke factoren spectrofotometrisch bepaald en vergeleken met de Thrombotest waarden (tabel 3 en tabel 4).

tabel 3 Gemiddelde waarden voor 98 patiënten (75 mannen en 23 vrouwen), behandeld met orale anticoagulantia.

	gemiddelde % RP (n = 98)	range	therapeutische range	r	r _R
factor II	29,3	11,3 - 70,2	12,6 - 36,1	0,88	0,88
factor VII	45,0	15,6 - 80,3	27,0 - 52,3	0,76	0,72
factor IX	41,7	19,6 - 96,3	23,1 - 49,3	0,78	0,72
factor X	31,1	18,5 - 68,9	18,9 - 36,2	0,84	0,78
Thrombotest	10,4	5,0 - 25,0	5,0 - 12,5	-	-

r = correlatie coëfficiënt versus Thrombotest

r_R = rang correlatie coëfficiënt

tabel 4 Correlaties tussen chromogene activiteiten van de 4 factoren.

	r voor 33 donoren en 98 patiënten
factor II vs. factor X	0,96
factor II vs. factor IX	0,92
factor II vs. factor VII	0,87
factor IX vs. factor X	0,92
factor IX vs. factor VII	0,86
factor X vs. factor VII	0,88

Onze conclusie luidt, dat bij patiënten die langdurig orale antistollingstherapie krijgen, de mate van antistolling zowel op grond van de factor IX, als op grond van de factor II of factor X activiteit beoordeeld kan worden. Bij beginnende therapie met orale anticoagulantia verdient bepaling van factor IX de voorkeur terwijl een factor VII bepaling in plasma, ons inziens, niet bruikbaar is voor het beoordelen van het effect van de therapie c.q. de mate van antistolling.

Literatuur

Van Dieijen - Visser M.P., Van Wersch J., Brombacher P.J., Rosing J., Hemker H.C. en Van Dieijen G., Haemostasis 463 (1982), accepted for publication.

Tans G., Janssen -Claessen T., Van Dieijen G., Hemker H.C. en Rosing J., Thromb. Haem. 46, 256 (1981).